


## 学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	孫 健 (Jian Sun)
学位論文題目	Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways (テトラサイクリンは THP-1 細胞において ERK、p38、NF $\kappa$ B シグナル伝達経路を介して LPS 刺激誘導のサイトカイン・ケモカイン産生を抑制する)		
審 査 委 員	主査 青木 耕史 副査 菅井 学 副査 岩崎 博道		
<p>近年、マクロライドを主体とした抗菌薬においてその本来の抗菌活性とは異なる抗炎症作用に関する報告がある。多剤耐性菌対策に導入されているチゲサイクリン(TGC)はミノサイクリン(MINO)の誘導体でグリシルサイクリン系抗菌薬に属し、サイトカイン修飾作用についても注目されている。今回、我々は、臨床的に頻用されるテトラサイクリン系抗菌薬としてドキシサイクリン(DOXY)を加え、サイトカイン・ケモカイン産生修飾作用について比較検討を行った。</p> <p>本論文は、THP-1(単球系白血病細胞株)において、緑膿菌由来 LPS 刺激によるサイトカイン・ケモカイン産生のテトラサイクリン系抗菌薬による修飾を経時的に Multiplex suspension array 法を用いて計測した。NF-<math>\kappa</math>B 伝達経路に与える効果をウェスタンブロット法にて検証した。テトラサイクリン系薬剤は、TNF<math>\alpha</math>、IL-8、MIP-1<math>\alpha</math>、MIP-1<math>\beta</math>の産出を抑制した。TNF<math>\alpha</math>は、60分、120分でそれぞれ MINO 16.0%、10.7%、TGC 14.0%、66.6%、DOXY 7.6%、7.8%への抑制が、IL-8は、60分、120分でそれぞれ MINO 43.6%、30.1%、TGC 32.2%、97.1%、DOXY 25.9%、10.3%への抑制を認めた。MIP-1<math>\alpha</math>と MIP-1<math>\beta</math>でも、テトラサイクリン系薬による抑制がみられた。NF<math>\kappa</math>B のリン酸化は、MINO では 30 分で抑制され、60 分では抑制が認められず、TGC では 60～120 分で抑制され、DOXY では軽度の抑制を認めた。IKK<math>\alpha/\beta</math> のリン酸化は、NF<math>\kappa</math>B のリン酸化と同様の結果が得られた。NF<math>\kappa</math>B 阻害剤 BAY11-7082、p38 阻害剤 SB203580、ERK 阻害剤 U0126 の添加により、サイトカイン・ケモカイン産生は有意に抑制された。テトラサイクリン系薬剤において、薬剤間に差はあるが、NF<math>\kappa</math>B のリン酸化が修飾され、サイトカイン、ケモカインの産生が抑制されることが示された。更に NF<math>\kappa</math>B、p38、ERK それぞれの阻害剤の添加により、サイトカイン・ケモカイン産生抑制が確認され、NF<math>\kappa</math>B、p38/MAPK、ERK1/2/MAPK 伝達経路がサイトカイン・ケモカイン産生調節作用に重要な役割を担っていることが検証された。</p> <p>本研究により、テトラサイクリン系薬剤は、LPS 刺激時で誘導される NF<math>\kappa</math>B 伝達経路の活性化を修飾することにより、サイトカイン産生を抑制していることが示され、生体においても抗菌活性とは異なる抗炎症作用を有することが推測された。</p> <p style="text-align: right;">(平成 28 年 1 月 25 日)</p>			

## 学力の確認の結果の要旨

整理番号		ふりがな 氏 名	孫 健 (Jian Sun)
学位論文題目	Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways (テトラサイクリンは THP-1 細胞において ERK、p38、NF $\kappa$ B シグナル伝達経路を介して LPS 刺激誘導のサイトカイン・ケモカイン産生を抑制する)		
審 査 委 員	主査	青木 耕史	印 印 印
	副査	荻村 学	
	副査	岩崎 博道	
<p>1 外国語試験の合格状況</p> <p>ア 合格科目 : 英語 合格年月日 : 平成 27 年 2 月 20 日</p> <p>イ 福井大学医学系研究科博士論文審査実施細則第 12 条第 2 項の規定により免除する。</p> <p>2 学位論文の関連分野についての試問の結果の要旨</p> <p>上記の者に対し、<u>口 頭</u>により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆 答</p> <p>を行った結果 <u>合格</u>と判定した。</p> <p>3 専攻学術全般の試問の結果の要旨</p> <p>ア 上記の者に対し、<u>口 頭</u>により、専攻学術全般についての試問を行った結果 筆 答</p> <p><u>合格</u>と判定した。</p> <p>イ 福井大学医学系研究科博士論文審査実施細則第 12 条第 2 項の規定により免除する。</p> <p>4 総合認定の要旨</p> <p>検討の結果、博士課程を修了した者と同等以上の学力を有すると</p> <p><u>認める。</u> 認めない。</p>			